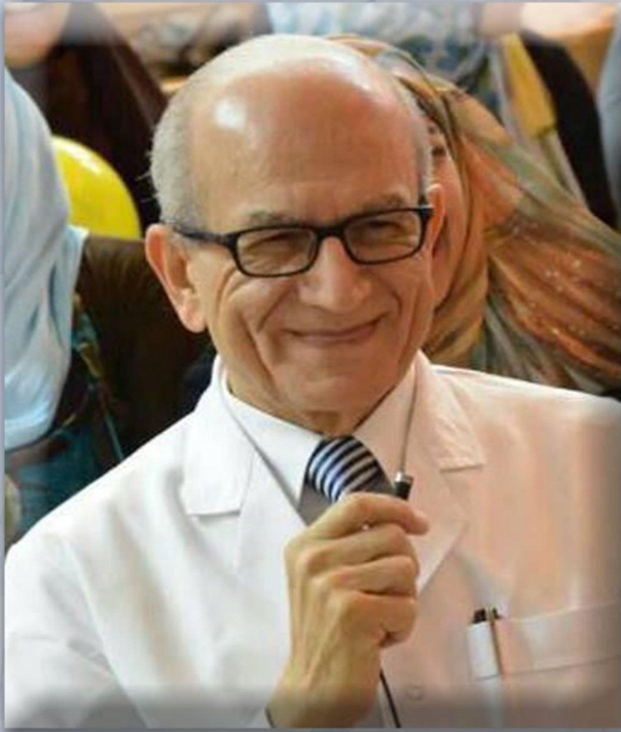




BIOCHEMISTRY

Prof/ Rasheed Bahgat

CHO Metabolism

Gluconeogenesis

MEDICAL SHA5BTA

KASR ALAINY

CAIRO UNIVERSITY - FACULTY OF MEDICINE

2ndYear

VISIT…

LANZAROTE
Caliente.COM

تكملة لموضوع الـ *Gluconeogenesis* :- و اللى معناه تكوين الـ Glucose و الـ Glycogen {storage form} من مصادر non carbohydrate

مصادر تكوين Glucose ٣ مصادر: Lactate / Fats / Proteins

أهم المصادر دى هى الـ proteins

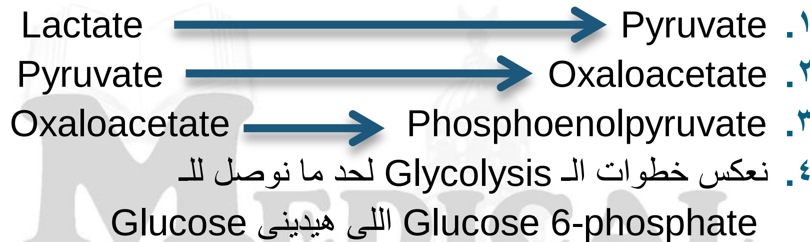
الـ Fats بتدى Glucose من Glycerol بس و مش من Fatty acids لأن الـ Fatty acids فيها Acetyl Co. A و ده فيه High energy bond مش ممكن أحولها لـ Glucose إذا تفاعلها Irreversible

Lactate مصدر للـ Glucose من Red cells & Muscles

لو أتكلمنا بالتفصيل عن كل مصدر :-

❶ *Lactate*: - مصدره : Red cells & Muscles in exercise

الطريقة:-



١. Lactate → Pyruvate
٢. Pyruvate → Oxaloacetate
٣. Oxaloacetate → Phosphoenolpyruvate
٤. نعكس خطوات الـ Glycolysis لحد ما نوصل للـ Glucose 6-phosphate اللى هيدينى Glucose

❷ *Fats*:- مصدره : ١. Fats بتتكسر لـ Fatty acids & Glycerol
٢. الـ Glucose بيجى من Glycerol بس اللى بيمثل 10% من Fats (TAG)

الطريقة:-

١. Hydrolysis (تكسير) الـ

A. Dietary Triacylglycerol
B. Plasma Triacylglycerol
C. Triacylglycerol in adipose tissue

٢. Glycerol → Glycerol 3-phosphate
بإنزيم Glycerol kinase اللى بياخد P من الـ ATP و يضيفها لـ C_3 فى Glycerol

٣. Glycerol 3-phosphate → Dihydroxyacetone 3-phosphate
علشان بيشيل منه H فبيتحول من كحول إلى كيتون بإنزيم Glycerol 3-phosphate dehydrogenase

٤. Dihydroxyacetone 3-phosphate بيكون ٢ منه (و عكس Glycolysis)
واحد بيفضل زى ما هو و التانى بحوله Glyceraldehyde 3-phosphate إذا لما أدمجهم مع بعض Aldehyde + primary alcohol بالـ Aldose يدينى

Fructose 1,6Bisphosphate ⟶ fructose 6-P ⟶ Glucose 6-P ⟶ Glucose

الـ Fatty acids العادى انه ميديش Glucose لكن فى *Odd chain FA* و دية حالة نادرة لما يتكسر الـ FA فيها مش هيدينى Acetyl Co. A لكن هيدي:

١. Methylmalonyl Co. A ⟶ (Biotin) Propionyl Co. A

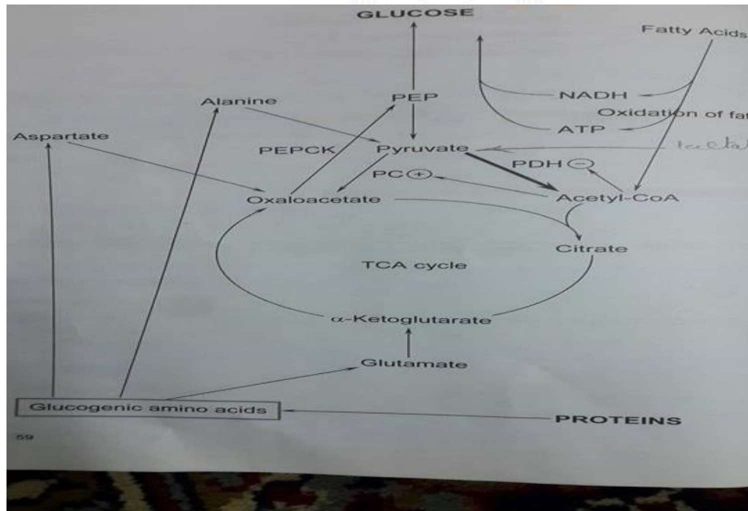
٢. Succinyl Co. A ⟶ Methylmalonyl Co. A (*Isomerase + B_{12}*)

٣. هنكمل Succinate (CAC) ⟶ Succinyl Co. A
citric acid cycle

Fumarate ⟶ Succinate

Maltate ⟶ Fumarate

Oxaloacetate ⟶ Maltate



٤. Oxaloacetate ⟶ Phosphoenolpyruvate
بإنزيم
Phosphoenolpyruvic carboxy kinase

❸ هنكمل عكس الـ Glycolysis

Proteins:- مصدره:- الـ

ptn بتكسر لـ aa و هى دى مصدر الـ Glucose كل aa بتدى Glucose إلا Lysine & Leucine لأنهم ketogenic amino acids

يوجد 3 aa بطريقة مباشرة Alanine / Aspartate / Glutamate

الطريقة:-

1. Alanine ⟶ Pyruvate
   Pyruvate ⟶ oxaloacetate ⟶ phosphoenolpyruvate ⟶ Glycolysis عكس الـ
2. Aspartate ⟶ oxaloacetate ⟶ phosphoenolpyruvate ⟶ Glycolysis عكس الـ
3. Glutamate ⟶ α-keto Glutamate ⟶ (Citric acid cycle) Oxaloacetate ⟶ phsphoenolpyruvate ⟶ Glycolysis عكس الـ

١. Regulation of Gluconeogensis

و دى هنا شبه Regulation of Glycolysis فى إنها فيها :

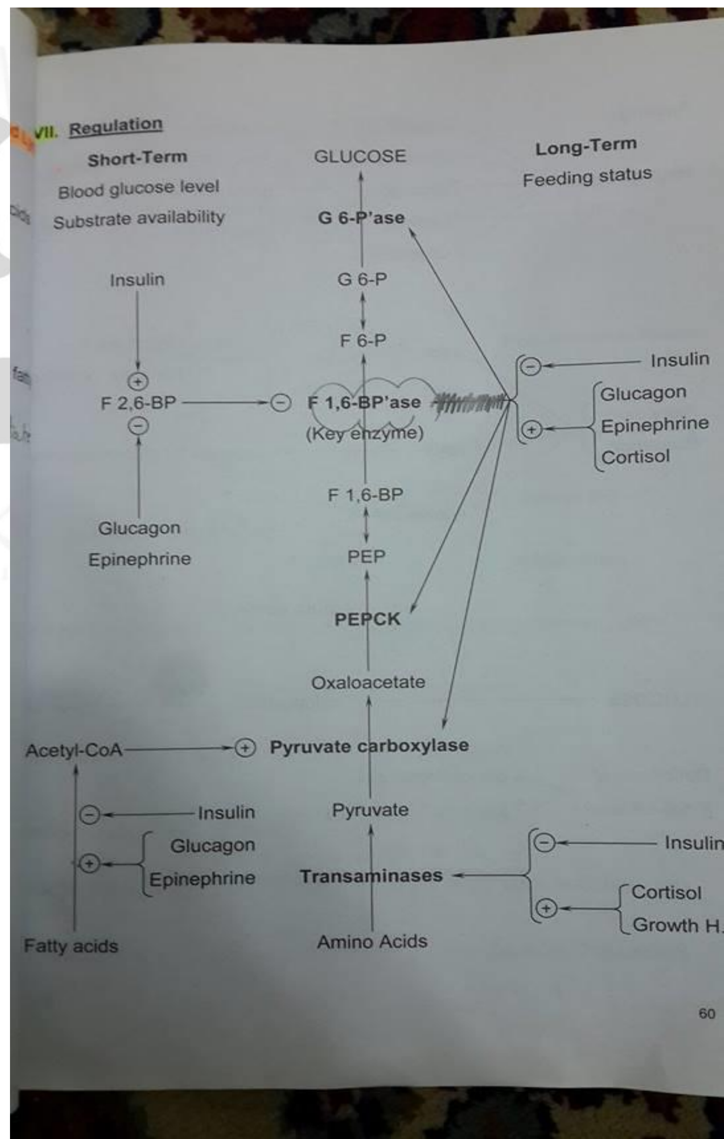
A. long term regulation *B. short term regulation*

الـ Regulation يتم عن طريق الـ Irreversible Reaction علشان مأثرش على باقى الـ Reaction أو الـ Cycle

هنا الـ Irreversible R تتنظم بـ4 enzymes (مش 3 زى الـ Glycolysis) علشان الـ {Pyruvate kinase revesed by 2 enzymes}

الـ Long term regulation بتبقى على 3 enzymes only

و مفيش long term regulation على أهم enzyme بالنسبة للـ Glyconeogenesis إللى هو Fructo 1,6 Bisphosphatase و هو Key enzyme لأنه غير الباقى إنتاجه ثابت و موجود باستمرار لكن ممكن اغير نشاطه بس لكن مش إنتاجه يعنى مقدرش اعمله Induction or Repression



A. *Long term regulation*:- على 3 enzymes

1) *Glucose 6-phosphate*

2) Phospho-enol-pyruvic – carboxy kinase
3) Pyruvate carboxylase

الطريقة:-
Cortisol / Epinephrin / Glycogon ⟶ Induction & Insulin ⟶ Repression
و ده عكس Glycolysis (Receprocal Regulation)
و ده بيتوقف على وجود Glucose

B.Short term regulation:-

1) Mainly on fructo 1,6Bisphosphate
2) Not on Glucose 6-phosphate
3) Not on phosphor-enol-pyruvate
4) The Pyruvate Carboxylase is regulated by acetyl Co.A as it ++ it

الطريقة:-
الـ Acetyl Co. A له factors بتأثر فيه زى ↑ FA = ↑Acetyl Co. A
↑Insulin = ↓ Acetyl Co. A
↑ Epinephrin / Glucagon = ↑Acetyl Co. A

5) The fructo 1,6Bisphosphate is regulated
Insulin ⟶ + Fructose 2,6Bisphosphate ⟶ - the enzyme
Epinephrin / Glucagon ⟶ - Fructose 2,6Bisphosphate
↓
+ the enzyme

يوجدEnzymes اسمها Transminases دى بتيجى من aa و دى بينظمها Long term
بالـ - Insulin (Repression)
Cortisol & growth hormoe + Induction

يعتبر الـ Insulin (Anabolic hormone) و الباقى (Catabolic) زى Glucagon

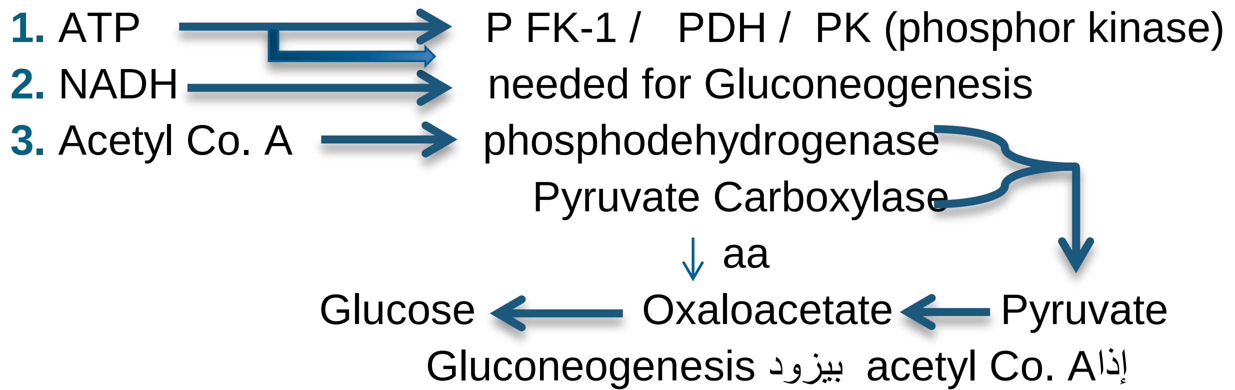
حتى الـ growth hormone يعتبر Catabolic و ده لما بيكون بكميات كبيرة و خاصة فى عدم وجود الـ Insulin اللى بيقد يوقف الـ Catabolic effect لكن طول ما Insulin موجود يكون الـ (GH) Anabolic

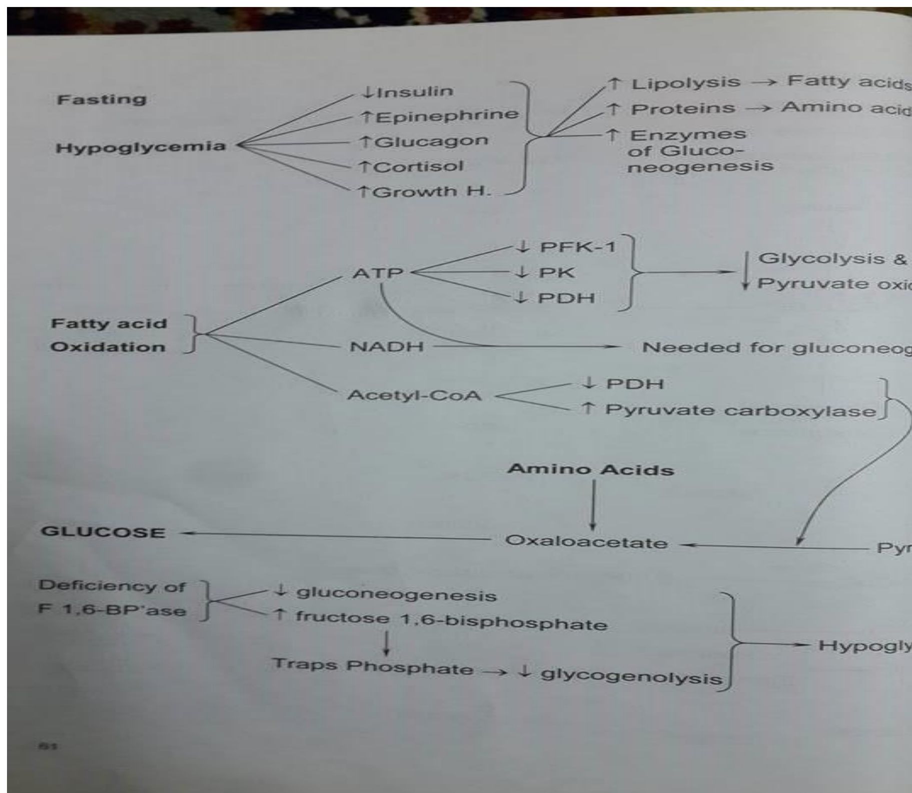
6) Fasting ⟶ ↓insulin
(Hypoglycemia) ↑ epinephrine
glucagon

↑ Lipolysis & proteins in liver enzymes of gluconeogenesis

cortisol
GH

علشان Lipolysis يعلى ده معناه أن هيحصل Fatty acids oxidation
لأن fatty acids بتتكسر Glycolysis





إذا بالرغم ان الـ Normal Fatty acids مش بتتحول لـ Glucose لكن بتساعد فى Gluconeogenesis

Deficiency of fructo-1,6Bisphosphate :- يتسبب فى الآتى

1) Gluconeogenesis → lactic acidosis
2) Fructo-1,6Bisphosphate
   ↳ يملانى Phosphate → Hypoglycemia → Ketosis

نقص السكر فى الدم   و يمنع gluconeogenesis

-: *The pentose phosphate pathway*

دى الطريقة التانية لـ Oxidation of Glucose
و ده من Minor pathways لأنه أقل أهمية من Glycolysis
و ده يسمى pentose shunt = HMP pathway
(*Hexosemonophosphate*)لأنه يظل فيه P 1 فقط يعنى لا يتحول لـFructose زى الـ Glycolysis
الطريقة :-

١) Glucose 6-phosphate ⟵ Glucose
٢) Ribulose 5-phosphate ⟵ Glucose 6-phosphate

و ده بيحصل فى Cytosol و بتسمى Oxidative phase لأنى باخد $2NADP^+$ و بخليهم يبقوا $2NADPH+H^+$ و يصبحوا Hydrogen donors و بأضيفله H_2O و اخرج منه CO_2،ده معناه ان اللى حصل ده not complete oxidation عشان لسة عندى Ribulose 5-P

الـRibulose 5-P ممكن احوله لـ Ribose 5-P اللى ممكن اعمل منه و دى هى أهميه هذه الـ Pathway (Nucleotide & Nucleic acid)

الأهمية الاخرى هى $NADPH+H^+$ اللى مش ممكن اطلع منه ATP مش زى الـ $NADH^+$لكن أهميته انه يكون Hydrogen donor لـ

1) FA synthesis
2) Cholesterol synthesis
3) Glutathione reductase ⟶ Anti-Oxidant
4) Other reductases ⟶ as folate
5) NADPH oxidase ⟶ Anti-microbiul (Respiratory burst)
6) Hydroxylases for steroids & vitamin

٣) ممكن xylulose ⟵ Glucose 6-phosphate
٤) و ممكن للـ Ribulose + xylulose ⟵ Fructose 6-P

-: *Steps of Hexose monophosphate pathway*

١. بنبدأ بالـ Glucose ولازم يكون فى الـ β-form (β-Glucose 6-phosphate) و نشتغل عليه بإنزيم Dehydrogenase هنشيل منه Hydrogen فهنا بقا نبدأ الـ Oxidation من الأول فاكرين فى الـ Glycolysis هل بدأنا بـ Oxidation فى الأول ؟ لأ ما بدأنهوش فى الأول بعد ما عملنا الـ Glyceraldehyde عملنا الـ Oxidation إنما هنا لأ هنبدأ بالـ Oxidation من الاول هنشيل من الـ Glucose هيدروجين من الـ C_1

و هى فى الـ ring structure عبارة عنHO-C-H هنشيل 2H منهم مين اللى هيشيلهم NADP؟ أوعوا تغلطوا و تقولوا ان NAD هو الـCarrier لأن احنا عارفين ان الـ NADP هو اللى هستفاد منه بعد كده

طيب الـC_1 بعد ما كانت secondry alcoholic بقت Kentonic فأصبح الناتج Gluconic acid بس عامل ring structure فبنسميه 6-Phosphogluconolacton

أحنا عارفين من السنة اللى فاتت ان لما بنأكسد الـ glucose عند C_1 بيتحول إلى Gluconic acid بس لما بيعمل ring structure بيبقى اسمه Gluconolactone لأن Lcatone معناها اية ؟ معناها carboxyl g. عاملة reaction مع alcohol g. فى نفس المركب

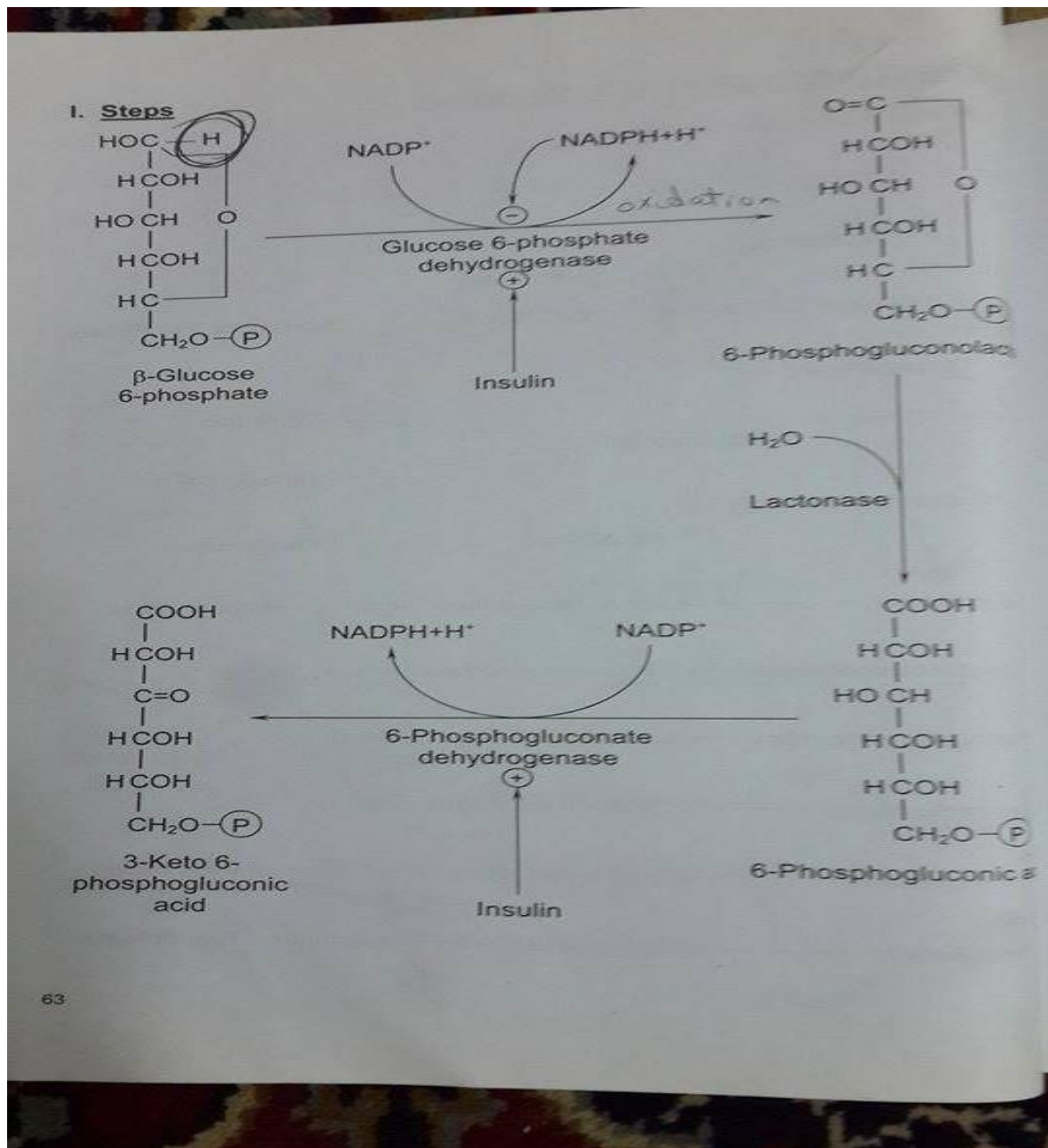
الانزيم هنا اسمه glucose 6-phosphate dehydrogenase لأنه بيشيل H من الـGlucose 6-phosphate و ده بيبقا Induced by Insulin وInhibited by NADPH اللى هو The product of the reaction

و glucose 6-phosphate dehydrogenase ده بيبقا مهم جداً و احيانا بيبقا ناقص فى الـRed cells وده اللى بيعملى الـ Favisim و اختصاره G6PD و الاختصار ده مهم

٢. 6-Phosphogluconolactone بيتكسر بالمية يبقا انا هنا هفك الـlactone structure فعشان كده هسمى الانزيم Lactonase او 6-Phosphogluconolactone hydrolase

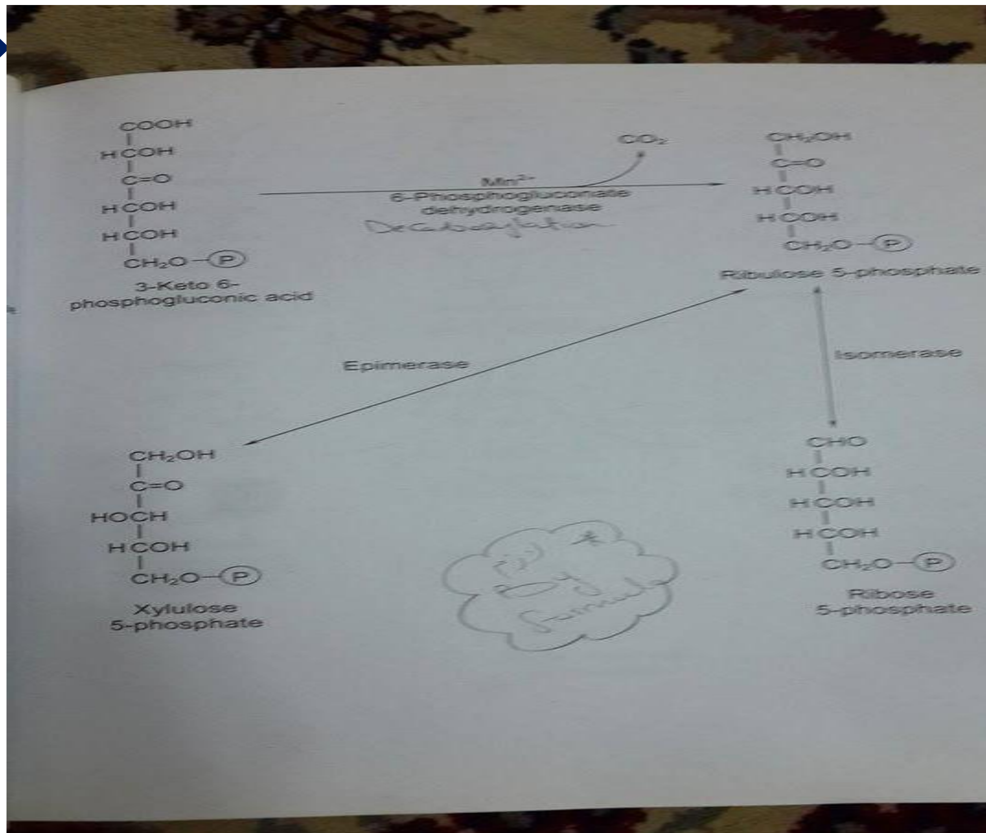
الناتج 6-Phosphogluconic acid لأن الـ C_1 أصبحت Carboxyl g. بعد ما كانت





٣. بعد كده الـ 6-Phosphogluconic acid نعمله Oxidation by dehydrogenation و برده الـ carrier مين ؟ NADP و الـ NADP ده بيتحول لـ NADPH عشان كده قولنا من شوية اثناء هذا الـ Pathway بيتكونلى كام NADPH ؟ اتنين فى أول خطوة و ثالث خطوة و هنا بنشيل الـ H من C_3 و تتحول لـ Ketonic g. إذا اصبح عندى 3-keto-6-phosphogluconic acid

٤. نفس الانزيم 6-phosphoglucodehydrogenase هيعملى Decarboxylation للـ3-keto-6phosphogluconic acid بنشيل CO_2 و نحل مكانه بـ Mn^{2+} أو Mg^{2+} أحيان ًإذا كده قللنا C يبقا هنا طلعنا CO_2 من البداية هل علمنا كده فى الـ Glycolysis ؟ لأ يبقا ده فرق آخر بين الـ Glycolysis و الـ Hexosemonophosphate pathway طبعاً الفرق الرئيسى ان هناك فيه NAD و هنا NADP في النهاية طلعلى Ribulose 5-phosphate



$NADH^+$ في Glycolysis يطلع energy علشان ممكن أكسده لكن فى هذا الـ $NADPH + H^+$ pathway مش ممكن يتأكسد إذا مش ممكن أطلع منه طاقة لكن هيشتغل كـ Hydrogen carrier مش donor بس

٥. Ribulose 5-phosphate ⟶ Ribose 5-phosphate

بإنزيم Isomerase   Nucleic acid ← → Nucleotides

لكن ممكن أيضا بإنزيم Epimerase

Ribulose 5-phosphate ⟶ xylulose 5-phosphate

كل اللى فات من مركبات لازم اعرف الـ formula بتاعتها لكن اللى جاى لا

اللى حصل فى 5 steps دول Oxidation then Decarboxylation

مش بسميها oxidative decarboxylation لأن ده يطلق بس على Keto acids

٦. Xylulose 5-phosphate ⟶ Ribose 5-phosphate

بحولهم بنقل (ketol group) CH_2OH / C=O بسميها كده عشان فيها Keto + alcohol

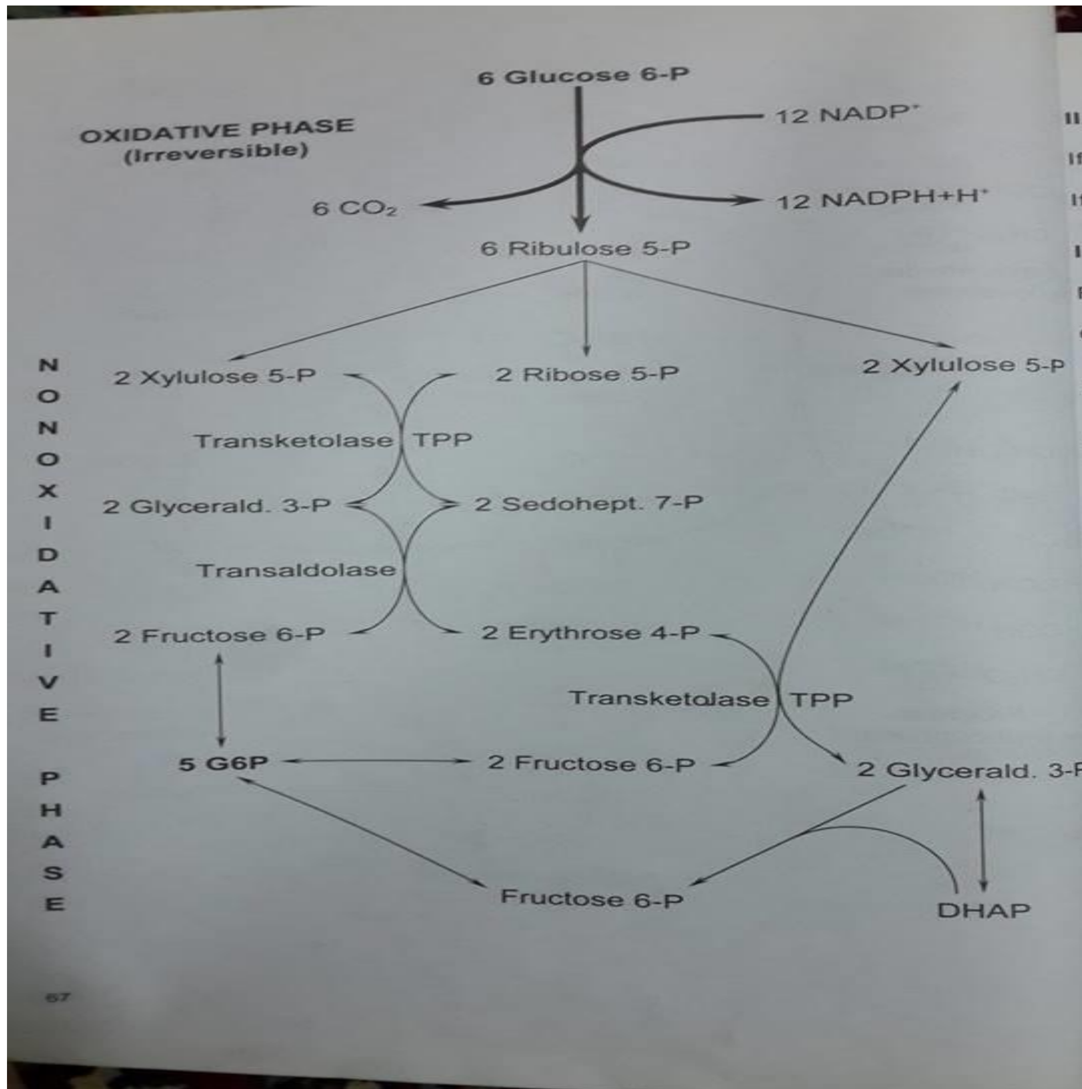
من xylulose إلى Ribose

بإنزيم TPP(Transketolase)

إذا TPP (Vitamin B_1) يلزم لحاجتين فى الجسم

1. Oxidative decarboxylation of Keto acids as Coenzymes.

2. Transketolase



.٧

A. Glyceraldehyde 3-phosphate → Xylulose 5-phosphate

xylulose يتحول لـ Glyceraldehyde لما اشيل Ketol منه

B. sedoheptulose 7-phosphate → Ribose 5-phosphate

Ribose يتحول لـ sedoheptulose لما أحطله Ketol

و ده الوحيد اللى Sedoheptulose اللى فى الجسم

.٨ هشيل aldol من sedoheptulose و اضيفها للـ Glyceraldehyde فيتحولو لمركبات أخرى

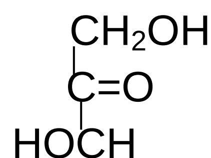
A. Erythrose 4-phosphate → Sedoheptulose 7-phosphate

B. Fructose 6-phosphate → Glyceraldehyde 3-phosphate

Aldol دى مجموعة تتكون من

بسميها كده عشان فيها aldehyde + alcohol

إذا الانزيم اسمه Transaldolase



٩. بأستخدم Other xylulose فى إنى أدى ketol للـ Erythrose فيتحولوا بإنزيم الـ Transketolase إلى

A. Fructose 6-phosphate → Xylulose 5-phosphate
B. Glyceraldehyde 3-phosphate → Erythrose 4-phosphate
$^1/_2$ Glucose 6-phosphate → Glyceraldehyde 3-phosphate

إذا انا طلعت 1 Glyceraldehyde & 2 fructose من 3 Pentose
1 xylulose + 2 ribose
3 the other xylulose
Glyceraldehyde ممكن يدينى fructose لو مش عكس الـ Glycolysis لكن
يدينى $^1/_2$ Fructose بس علشان فيه 3C & 3P

لو عدلنا الـ Pathway و ابتدينا بـ 6 Glucose الـ pathway هيطلع

1) 12 NADPH + H^+
2) $6CO_2$
3) 6 Ribulose هيدينى

A. 2xylulose 5-P → 2Glyceraldehyde 3-P → 2 fructose 6-P
B. 2Ribose 5-P → 2sedoheptulose 7-P → Erythrose 4-P → 2 fructose 6-P
C. 2 xylulose 5-P → 2Glyceraldehyde 3-P → عكس Glycolysis → 1 fructose 6-P

4) = 5 Glucose 6-phosphate
إذا ابتديت بـ6 Glucose 6-P انتهيت بـ 5 Glucose 6-P

الخطوات من ٦ : ١٠ ميحصلش فيها Oxidation و الجزء ده Reversible
الخطوات من ١ : ٦ تعتبر Irreversible
لو أنا عايز أعمل Ribose الافضل انى أمشى فى Non oxidative phase لأنى هطلع 6 Ribose من 5 Glucose
لو عايز اطلع NADPH امشى فى Oxidative (Must)

Regulation

١. induce → Insulin
٢. Repress → NADPH

Importance

A. Formation of Ribose 5-P
B. Formation of NADPH + H^+ (hydrogen donor)

.C

NADPH + H^+ → Fatty acid formation
→ steroid synthesis
→ hydroxylases
→ Glutathione in reduced state

الأهمية انه بيدى H للـ H_2O_2 بإنزيم Glutathione peroxidase
ويطلع H_2O و ده معناه انى بتخلص من Hydrogen peroxide و هو مضر لانه بيأكسد الـ Nucleic acids و ممكن يتسبب فى Cancer و ممكن يسبب inflammation و Atheroscleroses لأنه بيحطم الـ FA, ptns الموجودة فى cell membrane

also NADPH + H^+ → protect RBC's → SH group

نقص الـ G6PD يعمل Hemolysis للـ RBC's و ده من recessive disease و ده أكثر common من حيث enzyme deficiency فى الدم (Million worldwide)

↓ GSH → Hemolysis induced by → sulfur drugs
→ Favism
→ injection

ناتج ترسيب Hb فى RBC's ← Heinz bodies و يعمل

Favism انيميا الفول و ده نوع واحد بس من G6PD deficiency

